Année 1973 N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

116

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Edouard HERSZKOWICZ

Né le 8 Février 1946 à PARIS 14e

Présentée et soutenue publiquement le 1973

INTERET DU DOSAGE DE L'ACIDE LACTIQUE DANS LES MILIEUX BIOLOGIQUES EN REANIMATION

Président : Monsieur LAMOTTE Michel, Professeur.

Editions de l'A.G.E.M.P.
8, Rue Dante - PARIS Ve

Annee 1973

N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Edouard HERSZKOWICZ

NE LE 8 FEVRIER 1946 A PARIS 14e

Presentée et soutenue publiquement le 1973

INTERET DU DOSAGE DE L'ACIDE LACTIQUE DANS LES MILIEUX BIOLOGIQUES EN REANIMATION

PRESIDENT : MONSIEUR LAMOTTE MICHEL, PROFESSEUR.

Editions de l'A.G.E.M.P.

8, Rue Dante - PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN

FACULTE DE MEDECINE PARIS-LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

CORPS PROFESSORAL

Année 1972-1973

YENS HONORAIRES : Professeur J. BERNARD, Professeur J.J. BERNIER

OFESSEURS HONORAIRES : M. AUBRY, C. LAUNAY, R. WORMS.

Doyen : Professeur Et. FOURNIER

PROFESSEURS

Dermatologie

DEGOS	Prof. de clinique des maladies cutanées et syphilitiques.
DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
CIVATTE	Prof. Agrégé
PUISSANT	Prof. Agrégé
BELAICH	Prof. Agrégé

Rhumatologie

DE SEZE	Prof. de Clinique Rhumatologique
RYCKEWAERT	Prof. Agrégé
KAHN	Prof. Agrégé
DRYLL	Prof. Agrégé

Gastro-Entérologie

J. BERNIER	Prof. de Clinique gastro-entérologique
P. FERRIER	Prof. Agrégé
C. RAMBAUD	Prof. Agrégé

Endocrinologie

CANIVET	Professeur
CATHELINEAU	Prof. Agrégé

Médecine

KUNTZ	Prof. Agrégé
ROUFFY	Prof. Agrégé

Chirurgie

PERROTIN	Prof. de Pathologie chirurgicale
HAUTEFEUILLE	Prof. Agrégé

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique

BANZET	Prof. Agrégé
WITWOET	Prof. Agrégé

Hématologie

J. BERNARD	Prof. de Clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Prof. d'Immunologie-Hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
Y. NAJEAN	Prof. sans chaire
J. CAEN	Prof. Agrégé
J. COLOMBANI	Prof. Agrégé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
G. SCHAISON	Prof. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Prof. de Clinique Cardiologique
J.J. WELTI	Prof. sans chaire
H. SLAMA-CHALOUM	Prof. Agrégé
R. GOURGON	Prof. Agrégé
G. MOTTE	Prof. Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Prof. de Clinique Thérapeutique
J.M. SEGRESTAA	Prof. Agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER	Prof. de Clinique Toxicologique
P. GERVAIS	Prof. Agrégé

Médecine Légale

E. FOURNIER	Prof. de Médecine Légale & Toxicol.
M.L. EFTHYMIOU	Prof. Agrégé

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN	Prof. de Pathologie Expérimentale

Neuro-Chirurgie

R. HOUDART — Professeur
J. COPHIGNON — Prof. Agrégé

Neurologie

L. PEPIN — Prof. sans Chaire

Psychiatrie Adulte

A. GORCEIX — Prof. Agrégé

Psychiatrie Infantile

M. DUGAS — Prof. Agrégé

Pédiatrie

H. LESTRADET — Prof. sans Chaire
B. LABRUNE — Prof. Agrégé

Gynécologie Obstétrique

P. MORIN — Professeur
P. ENGELMANN — Prof. Agrégé

Urologie

C. CHATELAIN — Prof. Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie

P. PIALOUX — Prof. de Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie
G. FREYSS — Prof. Agrégé

Ophtalmologie

M. FONTAINE — Prof. Agrégé

Histologie

J. LAVEDAN — Prof. sans Chaire
M. MAILLET — Prof. Agrégé
C. BOUTON — Chargé de Cours

Pneumo-Phtisiologie

L. ISRAEL — Prof. Agrégé

F. COTTENOT — Prof. sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE — Professeur

Anatomie-Pathologique

J. ROUJEAU — Professeur
N. CHELLOUL — Prof. Agrégé

Bactériologie

Y. PEROL — Prof. Agrégé

Anesthésiologie

J.F. MONTAGNE — Prof. Agrégé
E. ECHTER — Prof. Agrégé

Radiologie

M. LAVAL-JEANTET — Prof. Agrégé
M.C. PLAINFOSSE — Prof. Agrégé
R. DJINDJIAN — Prof. Associé

Pharmacologie

P. LECHAT — Professeur

Biophysique

A. DJOURNO — Prof. de Physique médicale
M. BURGEAT — Prof. Agrégé
M. DUVELLEROY — Prof. Agrégé

Physiologie

A. TEILLAC — Prof. sans chaire
J.P. MARTINEAUD — Prof. sans Chaire
H. MAMO — Prof. Agrégé

Biochimie

R. BOURRILLON — Professeur
P. TIOLLAIS — Prof. Agrégé
Y. GOUSSAULT — Chargé de Cours

Anatomie

J.P. LASSAU — Prof. Agrégé

Psychologie

L. MOOR — Chargé de Cours

Neuro-Chirurgie

R. HOUDART — Professeur
J. COPHIGNON — Prof. Agrégé

Neurologie

L. PEPIN — Prof. sans Chaire

Psychiatrie Adulte

A. GORCEIX — Prof. Agrégé

Psychiatrie Infantile

M. DUGAS — Prof. Agrégé

Pédiatrie

H. LESTRADET — Prof. sans Chaire
B. LABRUNE — Prof. Agrégé

Gynécologie Obstétrique

P. MORIN — Professeur
P. ENGELMANN — Prof. Agrégé

Urologie

C. CHATELAIN — Prof. Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie

P. PIALOUX — Prof. de Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie
G. FREYSS — Prof. Agrégé

Ophtalmologie

M. FONTAINE — Prof. Agrégé

Histologie

J. LAVEDAN — Prof. sans Chaire
M. MAILLET — Prof. Agrégé
C. BOUTON — Chargé de Cours

Pneumo-Phtisiologie

L. ISRAEL — Prof. Agrégé

F. COTTENOT — Prof. sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE — Professeur

Anatomie-Pathologique

J. ROUJEAU — Professeur
N. CHELLOUL — Prof. Agrégé

Bactériologie

Y. PEROL — Prof. Agrégé

Anesthésiologie

J.F. MONTAGNE — Prof. Agrégé
E. ECHTER — Prof. Agrégé

Radiologie

M. LAVAL-JEANTET — Prof. Agrégé
M.C. PLAINFOSSE — Prof. Agrégé
R. DJINDJIAN — Prof. Associé

Pharmacologie

P. LECHAT — Professeur

Biophysique

A. DJOURNO — Prof. de Physique médicale
M. BURGEAT — Prof. Agrégé
M. DUVELLEROY — Prof. Agrégé

Physiologie

A. TEILLAC — Prof. sans chaire
J.P. MARTINEAUD — Prof. sans Chaire
H. MAMO — Prof. Agrégé

Biochimie

R. BOURRILLON — Professeur
P. TIOLLAIS — Prof. Agrégé
Y. GOUSSAULT — Chargé de Cours

Anatomie

J.P. LASSAU — Prof. Agrégé

Psychologie

L. MOOR — Chargé de Cours

MEDECINS, CHIRURGIENS & SPECIALISTES DES HOPITAUX

.M. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX henri - COUINAUD Claude - DESPREZ-CURELY Jean Paul - DUBOST Claude - FRIEZ Pierre - de GRACIANSKY Pierre - GRENET Pierre - HELIE Jules HERRAULT André - LABAYLE Jean-André - LANCE Marcel- LAROCHE Jean-François MARIE René - MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de ST-FLORENT Georges -

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

.M ACCARD Jean-Loup - ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice - BENAD BERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CHAIGNEAU Hélène

.M. CHALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis - DURAND Claude- ELBAZ Pierre - ELIACHAR Edouard - FERREZ Bernard - GANEM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse - GOUDAL Henri - GRUPPER Charles - HUGUET Jean-Claude - XALMANSON Daniel - LEFEVRE Lucien - DOGEAY René - LIBESKING Marcel - MARTIN-DUPRAY Daniel - MARTINETTI J. - Mme MAY Véra - M.M. MAZZA Roger - MIKOL François- NERLIL Jacques -

.M. PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER Pierre - PIRET Jean Marie - PLANE Jean-Louis - POUJOL Jean - RACINE Yves - RENE Louis - Mme RENIE Odile -

.M. ROUCHON Claude - SCHWEICH Michel - SIGAL Simon - SUCHESTOW - SUCHET Adolphe - TINTHOIN Jean-François - VANTELON Jacques - de VERBIZIER J. - VERGNON D. -

M. VIGUIE Roger -

VERMEULEN Roger - VEYRAT Jean - Gérard - Mme VIGNAUD Jacqueline -

M. VIGUIE Roger - Mme XIMENES Geneviève.

A mon Père

A ma Mère

A Sophie,

A Suzanne,

A mon Frère,

A Monsieur le Professeur Michel LAMOTTE

qui nous a fait l'honneur de
bien vouloir présider cette
thèse.

Professeur de Clinique de Thérapeutique

Médecin de l'hôpital Lariboisière

A Monsieur le Professeur agrégé SEGRESTAA

pour l'aide efficace qu'il nous
a apportée dans la rédaction de
ce travail.

Médecin de l'hôpital Lariboisière

À Monsieur le Professeur agrégé ECHTER

pour l'intérêt qu'il a trouvé à
la réalisation de ce travail.

Médecin de l'hôpital Lariboisière

A Monsieur le Docteur CORNU

pour l'enseignement qu'il a su nous donner, qu'il en soit ici remercié.

Chef de clinique, Assistant des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur GUERIS,

A Mademoiselle le Docteur FERRIERE,

En témoignage de mon amitié.

A Madame le Docteur G. LABORIT

qui a eu la gentillesse de nous communiquer quelques observations personnelles.

Assistante, chef de travaux,

Département d'anesthésie réanimation

du C.H.U. de Crétail

I N T R O D U C T I O N

Les services de soins intensifs, qu'ils soient uni ou multi-spécialisés, ont à leur disposition un matériel moderne de surveillance dont le laboratoire est une pièce importante.

A l'hôpital Lariboisière, le centre de réanimation du Professeur Lamotte possède un laboratoire situé dans le centre même, permettant d'effectuer les bilans biologiques à toute heure. Depuis son ouverture en 1969, est vite apparue la nécessité de doser en routine l'acide lactique. Ceci pour plusieurs raisons qui font l'objet de ce travail.

P L A N

I - RAPPEL BIOCHIMIQUE

II - TECHNIQUES DE DOSAGES

III - PHYSIOPATHOLOGIE ET TROUBLES DE L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

IV - TRAVAUX PERSONNELS

V - DISCUSSION

VI - CONCLUSION

VII - BIBLIOGRAPHIE

RAPPEL BIOCHIMIQUE

L'acide lactique est le terme ultime de la glycolyse anaérobie ou voie d'Embden-Meyerhof. Il provient de la réduction de l'acide pyruvique en l'absence d'oxygène.

I - LA GLYCOLYSE ANAEROBIE

Nous ne reviendrons pas sur le détail des réactions de la glycolyse anaérobie jusqu'à l'acide pyruvique. Nous voudrions essentiellement insister sur son aspect énergétique.

Dans une molécule de glucose, il existe potentiellement une énergie de 688 Kcal. La dégradation progressive, la combustion lente du glucose en anaérobiose fournit 20 Kcal sous formes de deux ATP ; donc 628 Kcal sont emprisonnés dans la molécule d'acide lactique.

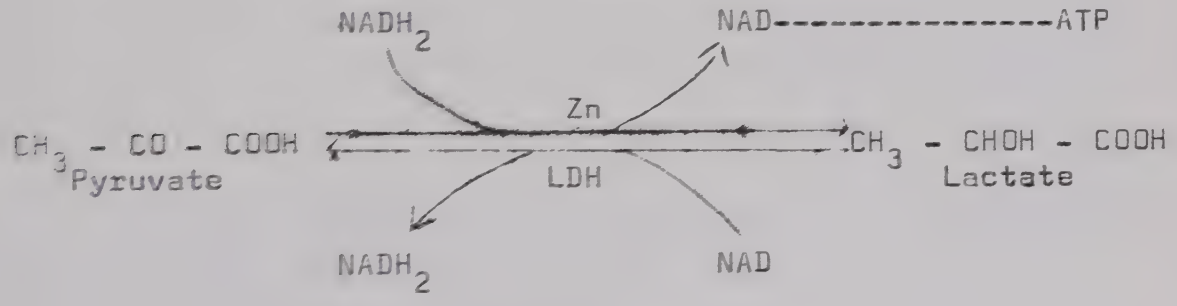


Fig. 1

La glycolyse anaérobie est donc chère, mais c'est une voie d'exception, utilisable dans des circonstances particulièrement défavorables. Elle conduit à l'acide pyruvique, une molécule de glucose fournissant deux molécules d'acide pyruvique.

Les cellules riches en mitochondries (neurones, myocarde...) sont particulièrement orientées vers les processus d'oxydation et produisent peu d'acide lactique.

La formation d'acide lactique, n'est normale que pour certains types de cellules dépourvues de chaines respiratoires (globules rouges, névroglie, cellules du pacemaker et du tissu de conduction du coeur, cellules glandulaires, cellules du système réticulo-endothélial).

II - ETUDE DE LA REDUCTION DE L'ACIDE PYRUVIQUE (Fig. 1)

Dans cette réaction anaérobie, l'enzyme est la lacticodeshydrogénase dont on connait plusieurs isoenzymes. Le coenzyme est la nicotinamide dinucléotide dans sa forme réduite ($NADH_2$). La présence de zinc semble nécessaire, mais nous ne savons pas quelles sont les conséquences d'un déficit. Un pH alcalin dévie la réaction fortement vers la production de pyruvate (ceci ayant des conséquences thérapeutiques).

La formation d'acide lactique est particulièrement importante dans les structures de type "A" (Laborit) possédant des processus oxydatifs peu abondants, pauvres en mitochondries, ayant une voie des pentoses très développée :

- névroglie
- tissu de conduction du coeur
- système réticuloendothélial
- cellules glandulaires.

Elle est absente dans celle du type "B" riches en mitochondries ne possédant pas d'enzymes de la voie des pentoses :

- neurones
- cellules myocardiques.

III - LE DEVENIR DE CET ACIDE LACTIQUE

Puisque la réaction de réduction de l'acide pyruvique est réversible, l'acide lactique peut être utilisé. Ce sont précisément les structures de type "B" qui en consomment le plus. En effet, on voit souvent les structures A et B cohabiter (névroglie et neurone, pace-maker et fibre myocardique), l'acide lactique formé en "A" servant à alimenter les cycles tricarboxyliques des structures "B" (34).

Cette transformation n'est possible qu'en présence de NAD, accepteur d'H^+. Ainsi, une partie du lactate est consommé sur place. Le reste passe dans la grande circulation et arrive au foie. Là, il est transformé en pyruvate et entre dans la néoglycogénèse.

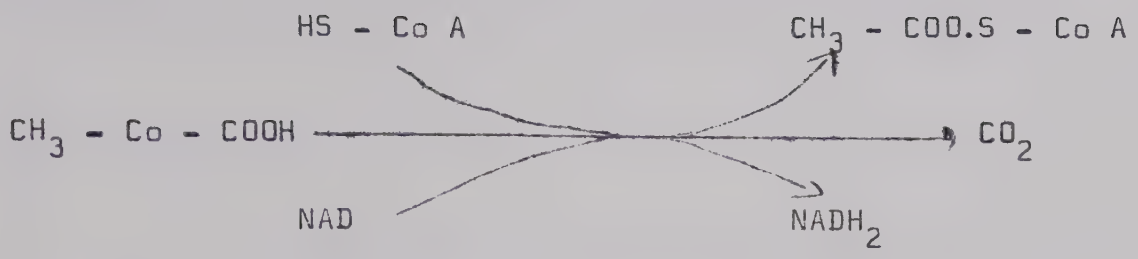


Fig. 2

L'acide lactique passe la membrane glorérulaire et est normalement réabsorbé dans le tube proximal.

DOSAGE DE L'ACIDE LACTIQUE DANS LES MILIEUX BIOLOGIQUES

I - INTRODUCTION

En 1941, Barker et Summerson mettent au point une méthode chimique de dodage. Pendant près de 20 ans, cette méthode sera utilisée. Huckabee en 1957 démontrera grâce à elle l'importance des hyperlactatémies. Mais de nos jours, elle est pratiquement abandonnée car peu précise et non spécifique. Seules les méthodes enzymatiques sont actuellement employées.

II - METHODES ENZYMATIQUES

Principe général.

Il repose sur la réaction biologique de réduction de l'acide pyruvique en acide lactique (Fig 1).

$$\text{Pyruvate} + \text{NADH} + H^+ \underset{\text{LDH}}{\rightleftharpoons} \text{Lactate} + \text{NAD}$$

Il s'agit d'une réaction d'équilibre dont le sens est fonction des conditions opératoires. Nous avons vu plus haut que c'est essentiellement le pH qui intervient sur le sens de la réaction. L'utilisation d'un agent bloquant le pyruvate formé et l'adoption d'un pH alcalin rendent la réaction totale dans le sens de la formation de pyruvate. Le $NADH_2$ possède la propriété d'absorber dans l'ultra violet et de donner une fluorescence après excitation.

1° - Méthode par absorption dans l'UV (9) (13)

L'augmentation de la densité optique du $NADH_2$ est directement proportionnelle à la quantité de lactate présent.

- Matériel et réactifs

  - un spectrophotomètre à bande étroite
  - de l'acide perchlorique à 8 %
  - Tampon glycocolle 1 M à pH 9,5
  - NAD 3,75 mM (20 mg/8 ml)
  - Suspension de LDH à 5 mg/ml dans le sulfate d'ammonium
  - Etalon de lactate (L^+) 1 N

- Le dosage

  Le défécat perchlorique est incubé à 37° C en présence d'un excès de NAD et de LDH à pH 9,5 et de sulfate d'hydrazine. La lecture se fait à 340 nm.
  Des coffrets réactifs sont commercialisés : " Sigma", "Boerhinger"....

2° - Méthode fluorométrique (en flux continu) (44)

Le principe est le même que pour la méthode par absorption dans l'UV, mais ici on utilise la propriété du $NADH_2$ de donner une fluorescence à 485 nm en milieu alcalin.

- Matériel et réactifs

  - Autoanalyser Technicon muni d'un fluoromètre type II

  - Tampon glycocolle pH 9,6

    7,5 g de glycocolle
    800 ml d'eau distillée
    46 ml de Na OH 1 N
    on complète à 995 ml par de l'eau distillée puis 5 ml de Triton X 405 en évitant le moussage.

  - Enzymes

    400 mg NAD
    0,4 ml de LDH (réactifs Merck) doivent être préparés le jour du dosage et conservés à 0° C.

  - Tampon phosphate pH 7,4 80 ml + 0,15 g % d'albumine bovine (fraction C)

  - Pour la dialyse

    Na_2SO_4 à 16,1 g/l

    Na_2SO_4 à 16,1 g/l + 5 ml de Triton X 405

- Le dosage (Cf. Montage)

Le plasma est pompé avec un débit de 0,16 ml/mn. La dialyse n'est pas obligatoire ; mais dans ce cas une déprotéinisation par l'acide perchlorique est nécessaire comme dans la méthode par absorption dans l'UV. La dialyse permet d'autre part de faire des dosages à partir d'échantillons de sang total (comme pour le dosage "in vivo").

3° - La méthode fluorométrique "in vivo" (45)

La possibilité du dosage en continu sur le malade est possible. Son utilité apparait en réanimation.

- Technique et matériel

Le malade est relié à l'autoanalyser par un cathéter de faible calibre : on choisit en général une veine sous cutanée. Le sang est pompé à un débit de 0,16 ml/mn. Le résultat est connu environ 12 mn après.
La principale difficulté réside dans les problèmes de coagulation. La seule technique actuellement facilement utilisable est l'héparinisation du malade : environ 30 mg d'héparine sont suffisant pour assurer une hypocoagulabilité efficace pendant 3 heures.

- Résultats (Cf Courbe)

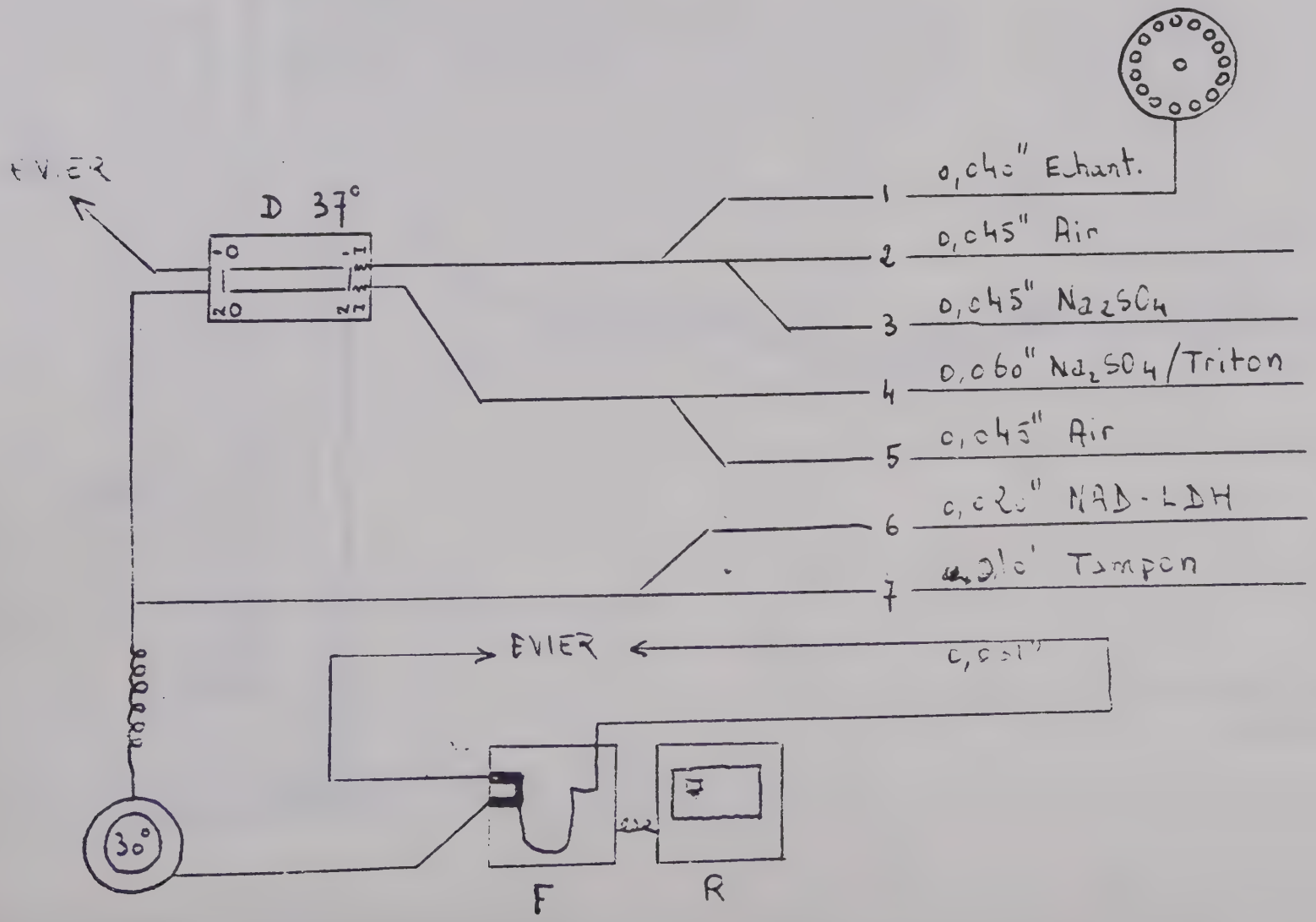
Ils sont satisfaisants quant à la précision, mais il n'est pas rare de voir surgir des problèmes de coagulation en cours d'examen.

4° - Conditions requises pour les prélèvements de sang (13) (16) (44)

Un certain nombre de précautions doivent être prises :

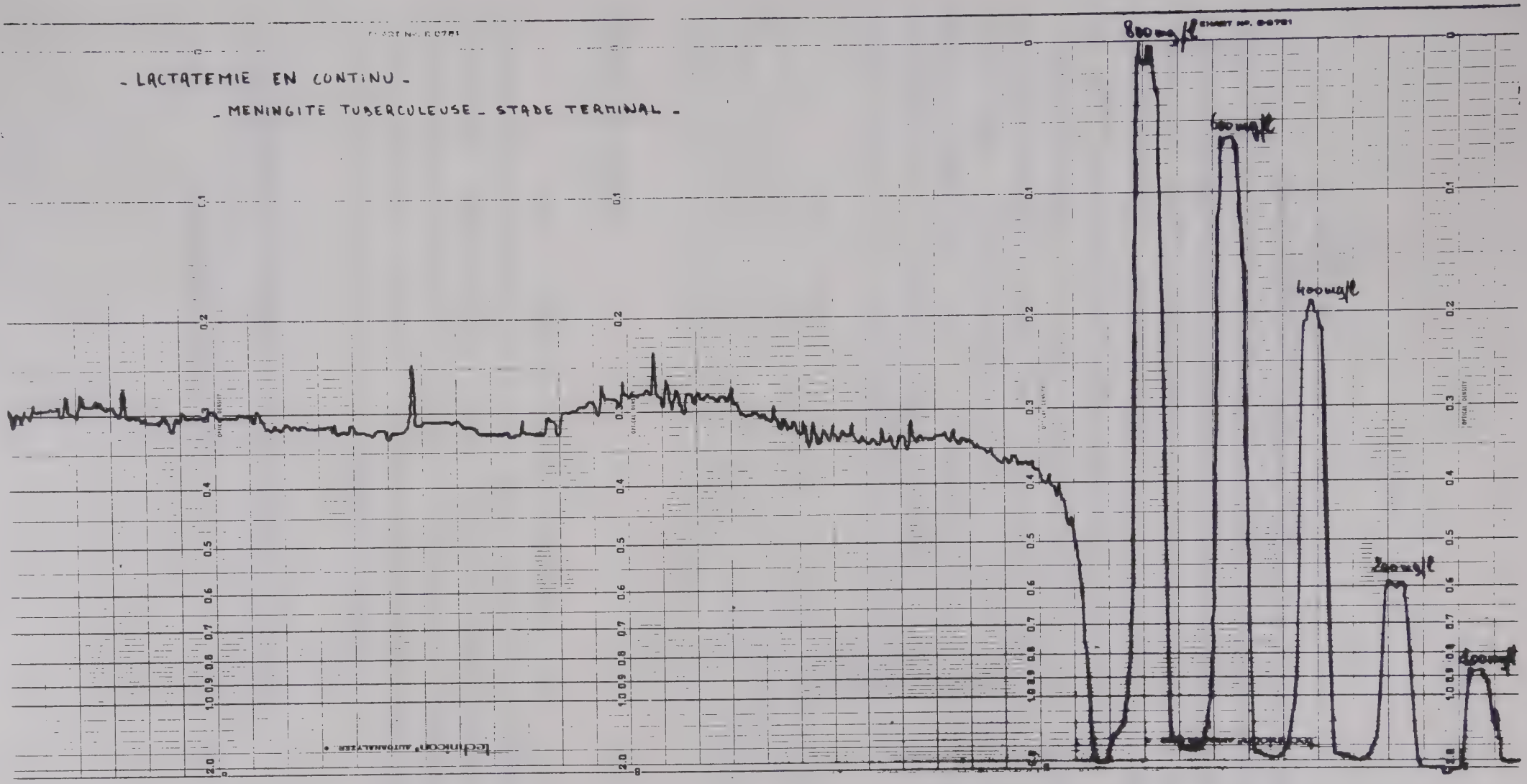
- Ne pratiquer que des prélèvements artériels
- Recueillir le sang directement sur fluorure de sodium
- Centrifuger immédiatement, séparer le plasma et conserver à 4° C jusqu'au moment du dosage.

MONTAGE ACIDE LACTIQUE.



- LACTATEMIE EN CONTINU -

- MENINGITE TUBERCULEUSE - STADE TERMINAL -



En effet :

Le dosage de l'acide lactique dans le sang présente des difficultés liées d'une part à l'inégale répartition érytroplasmatique (le rapport plasma/hématies est de l'ordre de 1,40), d'autre part à la conservation de l'échantillon après le prélèvement. Dès que le sang est extravasé, il subit une glycolyse intense augmentant la production d'acide lactique. Il importe donc de bloquer cette glycolyse par le fluorure de sodium qui ne bloque pas l'action de la LDH. Quant à l'homogénéisation du prélèvement sanguin, elle ne nous semble pas utile, le dosage plasmatique étant plus le reflet de l'activité tissulaire que le dosage sur sang total qui fait intervenir la production érythrocytaire.

Par ailleurs, le dosage artériel est préférable au dosage veineux lorsque l'on se penche sur un problème à l'échelon somatique, mais l'étude d'un territoire donné nécessiterait une différence artério-veineuse.

III - RESULTATS

Que ce soit par la technique dans l'UV ou la fluorescence, les résultats sont dans l'ensemble cohérents. La méthode fluorométrique semble donner des réponses un peu plus élevées. On doit considérer une lactatémie comme normale entre 70 et 200 mg/l. Les lactatémies artérielles étant légèrement inférieures aux lactatémies veineuses.

IV - INTERETS ET LIMITES DES DIFFERENTES TECHNIQUES.

- La méthode dans l'UV

Elle est précise, fiable mais coûteuse. Les "Kit" du commerce sont de mauvaise conservation et enfin les dosages ne sont pas reproductibles. Il faut reconnaitre toutefois que c'est la méthode de choix pour un laboratoire qui pratique le dosage occasionnellement.

- La méthode fluorométrique en flux continu

Elle est aussi précise, fiable, reproductible, et surtout permet le dosage de routine en grande quantité dans l'établissement des examens biologiques quotidiens. De plus la possibilité d'effectuer des dosages "in vivo" en continu en fait la méthode que nous avons adopté dans notre étude. A son passif, il faut admettre les inconvénients propre à toute technique fluorométrique : le matériel utilisé est fragile, certains médicaments interfèrent avec le dosage ce qui impose de faire un "blanc sérum", enfin, la constitution d'une courbe d'étalonnage est indispensable avant chaque dosage.

V - CONCLUSION

Si l'établissement d'un ionogramme est devenu de pratique quotidienne, bien souvent ne figurent sur celui-ci que le Na, le K, le Cl, parfois le Ca, rarement les protides totaux et tout à fait exceptionnellement le lactate et le pyruvate.

Actuellement on reconnait l'importance des acides organiques dans la pathologie de réanimation et on estime leur valeur en mesurant le trou anionique. Ceci nous apparait une mauvaise technique tant sur le plan intellec-

tuel que sur le plan pratique ; la détermination du trou anionique devant entrainer des conséquences thérapeutiques précises seulement possibles si l'on détermine avec exactitude la valeur des acides lactique et pyruvique. (21)

ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

ET TROUBLES DE L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

I - ROLE DU COUPLE PYRUVATE-LACTATE

L'acide lactique et l'acide pyruvique forment une entité biochimique équivalente à celle des cytochromes de la chaine respiratoire intramitochondriale. L'acide pyruvique est un accepteur d'H^+ tout comme les enzymes respiratoires ; il forme avec l'acide lactique un couple d'oxydo-réduction dont le potentiel Redox est de - 0,18 V (à pH 7). La finalité de la respiration est le transport des ions H^+ jusqu'au terme ultime de sa combinaison avec l'O^{--} pour former de l'eau. (53)

Une respiration efficace nécessite donc l'intégrité des systèmes de transport de l'H^+ ; dans le cas où ceux-ci sont inefficaces, c'est à dire, dans le cas où l'oxygène moléculaire fait défaut, le système lactate - pyruvate fonctionne en anaérobiose pour régénérer une molécule de NAD.

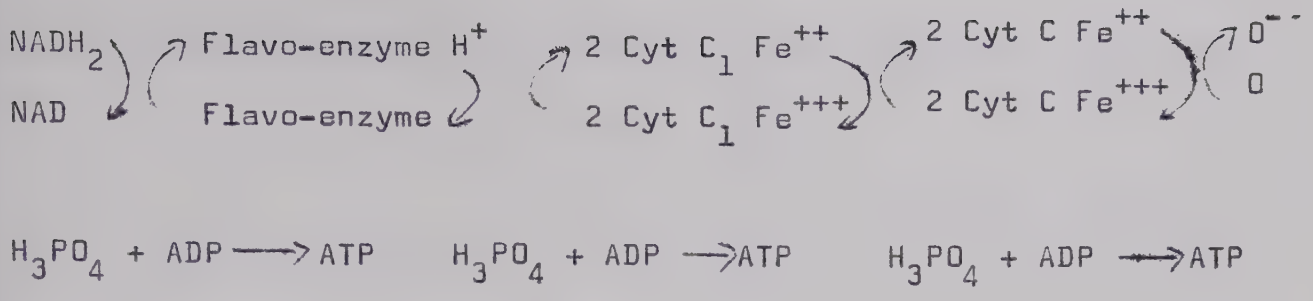


Fig. 3

L'ion H^+ bloqué sur le $NADH_2$ est accepté par le pyruvate en formant de l'acide lactique. Malheureusement, là tout s'arrête ou presque, car la reconversion du lactate en pyruvate n'est possible que dans des conditions énergétiques et métaboliques normales. Il y a accumulation d'acide lactique, stimulation de la glycolyse et de la néoglycogénèse hépatique.

II - L'EQUILIBRE LACTATE PYRUVATE ET LA NOTION D'EXCESS LACTATE

C'est à Huckabee que revient le mérite d'avoir attiré le premier l'attention sur l'équilibre lactate-pyruvate.

$$\text{Lactate} + \text{NAD} \rightleftharpoons \text{Pyruvate} + \text{NADH}_2 \quad (1)$$

On peut écrire à la suite de cette réaction selon la loi d'action de masse :

$$\text{Lactate} = \text{Pyruvate} \cdot K \frac{\text{NADH}_2}{\text{NAD}} \quad (2)$$

Il s'en suit que le taux de lactate dépend de

deux facteurs : - La concentration de pyruvate

- Le rapport $\frac{NADH_2}{NAD}$

- La concentration en pyruvate augmentée sans modification du rapport $\frac{NADH_2}{NAD}$ est témoin d'une simple augmentation des mécanismes glycolytiques. Il s'agit d'un phénomène physiologique tel peut le rencontrer lors d'une perfusion de glucose, une injection de catécholamines ou une perfusion de bicarbonate de sodium.

- Le rapport $\frac{NADH_2}{NAD}$ augmenté dans des proportions sans commune mesure avec une augmentation du pyruvate, est témoin d'une suractivité des mécanismes réductionnels avec accumulation de $NADH_2$, c'est à dire en fait une cytanoxie, quelle que soit son origine.

Ainsi dans le premier cas, l'augmentation de lactate est proportionnelle au taux de pyruvate, mais dans le second, l'augmentation du lactate est largement excédentaire sur celle du pyruvate ; le rapport lactate/pyruvate s'élève. Huckabee en 1958 a nommé ce lactate ainsi formé "excess lactate" et a proposé la formule suivante pour en déterminer le taux :

Excess lactate = (Lt - Lo) - (Pt - Po) (Lo/Po)

Lt et Pt = taux de lactate et de pyruvate au temps "t"

Lo et Po = taux de lactate et de pyruvate au temps "0"

Le taux d'excess lactate peu différent de zéro à l'état basal peut s'élever jusqu'à 20 ou 30 mEq/l dans les grandes hyperlactacidémies. (27) (28) (29)

III - SIGNIFICATION ET INTERPRETATION DE L'EXCESS LACTATE (27) (28)

Reconnaitre dans l'excess lactate le témoin d'ume cytoanoxie et surtout lui attribuer une valeur pronostique est criticable, en effet :

1° - Il existe deux pools de $NADH_2$ et de NAD, l'un cytoplasmique, l'autre mitochondrial ; seul le pool mitochondrial est le reflet de la respiration cellulaire. (48)

2° - La constante K de l'équation lactate = pyruvate. $K\frac{NADH_2}{NAD}$ est différente pour le sang et pour les autres tissus. La lactatémie comparée à la pyruvatémie ne rend donc pas compte du bon fonctionnement des chaines respiratoires d'un territoire donné. Il faudrait pratiquer des dosages séparés pour chaque tissu et leur appliquer un facteur de correction spécifique. (48) (56)

3° - Dans les situations extrêmes telles qu'on peut les rencontrer en réanimation rien ne prouve que le rapport lactate/pyruvate soit représentatif du rapport $\frac{NADH_2}{NAD}$ intramitochondrial ; car la constante K est fonction de facteurs tels que la température, le pH, la force ionique.

4° - L'activité de la LDH qui détermine la vitesse de la réaction, est sensible également aux variations de température et de pH.

5° - Laborit H. et coll., (38) ont montré que l'évolution du choc s'accompagnait d'une augmentation de l'excess lactate mais, que cet excess lactate pouvait revenir à des valeurs proches de la normale alors que l'évolution se faisait vers la mort.

TRAVAUX PERSONNELS

Nous avons pratiqué de nombreux dosages sur différents types de malades. Nous n'avons retenu que ceux qui présentaient une pathologie pure, non associée, dans le but de clarifier l'interprétation des résultats.

Les malades se répartissent en 5 groupes :

- Insuffisances ventilatoires : 4 malades
- Insuffisances circulatoires : 30 malades
- Insuffisances rénales : 2 malades
- Acidocétoses diabétiques : 5 malades
- Accidents neurologiques : 4 malades

I - INSUFFISANCES VENTILATOIRES

Il y a production d'acide lactique dans deux cas :

- L'hypoventilation alvéolaire où la production de lactate est augmentée par manque d'apport d'oxygène aux cellules. Ce syndrome est observé surtout dans les broncho-pneumopathies chroniques décompensées lors d'une poussée.

- L'hyperventilation majeure, par l'hypocapnie qu'elle entraine, provoque une acidose métabolique de compensation avec d'une part diminution de la réabsorption rénale des bicarbonates, d'autre part une formation accrue

d'acide lactique.
Une acidose lactique peut se dévoiler lors d'un retour de la ventilation à la normale. (37) (42) (52)

LES DOSAGES

1 - Homme de 66 ans, admis pour insuffisance ventilatoire aigue sur insuffisance ventilatoire chronique, par bronchopneumopathie.
- Lactacidémie artérielle : 250 mg/l = 3 mEq/l

2 - Homme de 60 ans, présentant un syndrome de Pickwick très important, entrainant une dyspnée avec cyanose et sueurs.
- Lactacidémie artérielle : 250 mg/l = 3 mEq/l

3 - Homme de 63 ans. Pneumopathie aigue.
- Lactacidémie artérielle : 400 mg/l = 4,5 mEq/l

4 - Homme de 40 ans, traité pour péritonité d'origine appendiculaire. Troubles ventilatoires à type de dyspnée douloureuse.
- Lactacidémie artérielle : 350 mg/l = 4 mEq/l

CONCLUSION

L'élévation de la lactacidémie est modérée. Elle n'entre jamais dans le pronostic, sauf si une pathologie associée intervient : par exemple association d'une insuffisance ventilatoire et d'une insuffisance cardiaque.

II - INSUFFISANCES CIRCULATOIRES

Nous étudierons essentiellement les nécroses myocardiques et les hémorragies avec collapsus.

- L'infarctus du myocarde. La brutale ischémie d'un territoire tissulaire provoque une cytoanoxie. Les phosphorylations oxydatives sont bloquées, le pyruvate est transformé en lactate d'autant plus aisément qu'à l'état basal le lactate est un aliment préférentiel de la cellule myocardique (les dosages pratiqués dans le sinus coronaire montrent un taux basal nettement supérieur à celui du sang). En cas de nécrose étendue, le débit cardiaque chute, le transport de l'oxygène vers les tissus se fait moins bien aboutissant ainsi à une cytoanoxie.

- Les hémorragies avec collapsus. La privation d'une quantité importante de sang de façon aigue provoque au moins quatre phénomènes qui induisent une production de lactate :

  - tachycardie
  - hyperventilation avec hypocapnie
  - production de catécholamines
  - anoxie tissulaire.

LES DOSAGES

Nous avons effectué trente dosages dans les nécroses myocardiques et dans les hémorragies. Voici les valeurs extrêmes que nous avons trouvées.

- Nécroses : (25 dosages)

  Lacatacidémie artérielle de 1,50 mEq/l à 9 mEq/l

  La moyenne étant de 4,50 mEq/l.

- Hémorragies aigues (5 dosages)

Trois coagulations intra-vasculaires disséminées post abortum, une pancréatite aigue hémorragique, une rupture de l'artère épigastrique.

Lactacidémie artérielle de 2,5 mEq/l à 4,5 mEq/l
La moyenne étant de 3,5 mEq/l.

CONCLUSION

Dans les anoxies tissulaires d'origine cardio-circulatoires, la lactatémie est relativement augmentée avec répercussions sur l'équilibre acido-basique, puisque le pH sanguin est fréquemment inférieur à 7,35.

III - LES INSUFFISANCES RENALES

- Dans les insuffisances rénales aigues organiques, la faillite de la réabsorption rénale des bicarbonates entraine une acidose métabolique. Il existe un excès de sulfates, phosphates et ions organiques dont le lactate. L'hyperventilation de compensation est capable pendant un temps, de maintenir un pH normal ; mais cette hyperventilation, on l'a vu, majore la formation d'acide lactique.

- Dans les insuffisances rénales fonctionnelles, l'augmentation de la production d'acide lactique est le fait de l'étiologie et non d'origine rénale (hémorragies).

LES DOSAGES

1 - Homme de 64 ans, admis le 16/3/72 au centre de réanimation pour :

- insuffisance rénale aigue survenant sur insuffisance rénale chronique uratique. Tableau d'inflation hydrique généralisée s'accompagnant de troubles psychiques.

- Lactates : - dans le sang : 3,7 mEq/l
- dans le L.C.R. : 1,8 mEq/l
- dans les urines : 84 mEq/l

2 - Femme de 30 ans, admise le 16/1/73 pour état de choc septicémique post abortum.

- insuffisance rénale aigue, ictère généralisé.

- Lactacidémie : 5,5 mEq/l

CONCLUSION

Dans les insuffisances rénales pures sans pathologie associée, l'augmentation du taux de lactate peut être importante. Le dosage de l'acide lactique doit être systématiquement effectué, tant pour apprécier l'importance de l'inflation du secteur extracellulaire en anions organiques, que pour mesurer l'efficacité de la thérapeutique. Dans les urines, le dosage doit être fait avant tout traitement par le furosémide qui intervient dans le dosage fluorométrique.

IV - LES ACIDOSES DIABETIQUES

C'est peut être dans ce domaine de la pathologie interne que la notion d'acidose lactique est la plus étudiée. En effet, depuis la description initiale de Walker et Linton en 1959 d'un cas d'acidose grave chez diabétique traité par la phényléthylbiguanide, les travaux n'ont cessé de se multiplier à travers le monde.

1° - Les données du problème

- Chez les diabétiques le taux de base en lactate n'est pas significativement différent de celui des non diabétiques.

- Chez les diabétiques traités par la phényléthylbiguanide, seule une infime minorité relatée dans la littérature a développé une acidose lactique.

- Le terrain : la fréquence d'une pathologie associée au diabète dans ces cas là (insuffisance rénale, cardiaque, hépatique), ne peut pas relever que d'une simple coincidence.

- L'impossibilité dans laquelle nous sommes actuellement de proposer une thérapeutique réellement efficace.

- La possibilité néanmoins de prévoir la survenue d'une acidose lactique chez tout malade en centre de réanimation.

2° - Le tableau de l'acidose lactique chez le diabétique traité par la phényléthylbiguanide.

- La clinique

Le début est brutal alors que souvent le traitement était institué depuis longtemps.
L'état de conscience est variable, allant de l'état de veille normale au coma le plus profond.
Ce qui frappe essentiellement c'est :

- l'hyperventilation importante
- l'absence d'odeur acétonique de l'haleine
- la déshydratation et l'oligurie.

- La biologie

La glycémie est modérément élevée.
La glycosurie et l'acétonurie sont faibles ou nulles.
La réserve alcaline est effondrée au dessous de 10 mEq/l.
Le pH est bas, et souvent au dessous de 7,00.
L'ionogramme montre un déficit en anions important.
Le dosage de l'acide lactique fait apparaitre des taux parfois élevés.

- La thérapeutique

Elle fait appel à l'alcalinisation, l'épuration extrarénale par hémodialyse, l'insulinothérapie. Malgré une mise en route aussi rapide que possible, l'évolution est souvent fatale.

3° - Les mécanismes

On peut tenter d'expliquer la survenue d'une acidose lactique par :

- L'inhibition des métabolismes oxydatifs.

Il semble que la phényléthylbiguanide inhibe les

oxydations cellulaires, la production d'ATP, entrainant une stimulation des mécanismes anaérobies et la la production de $NADH_2$ (48) (23) (32) (33) (47) (54) (58) (59).

- L'association d'une autre pathologie

Il semble que la survenue d'une acidose lactique soit d'autant plus à craindre chez un diabétique traité par la phényléthylbiguanide qu'il est porteur d'une tare associée telles que :

- une insuffisance rénale responsable d'une surcharge d'ions acides,
- une insuffisance hépatique qui provoque la réduction de l'épuration des lactates.

4° - Dans les acidocétoses du diabétique

Nous avons effectué les dosages sur 5 malades, dans deux cas nous avons pu doser la lactacidémie avant et après 24 H de traitement, dans deux cas seulement avant le traitement et dans le dernier chez une malade traitée à la phenformine.

Les dosages

- Homme de 40 ans, 56 kg, 1,60 m
  Avant traitement : 1,9 mEq/l de lactate
  Après 300 U insuline : 2,8 mEq/l.
- Femme de 50 ans, 48 kg, 1,56 m
  Avant traitement : 2 mEq/l de lactate pour un pH à 6,98
  Après 300 U insuline : 5 mEq/l de lactate
  pH à 7,42.

- Homme de 55 ans, diabétique depuis 10 ans, jamais traité ayant de plus une intoxication chronique par l'alcool.
  Avant traitement : 1,9 mEq/l de lactate.
- Homme de 37 ans, coma révélateur du diabète.
  Avant traitement : 2,8 mEq/l de lactate.
- Femme de 63 ans, traitée à la phenformine, admise dans le centre pour coma acidosique :
  Avant traitement : 9 mEq/l de lactate.
  L'évolution est favorable, à la sortie: 2,5 mEq/l.

CONCLUSIONS

Le taux de base de la lactacidémie n'est pas significativement différent de la normale pour les quatre premiers malades.

Lors de la mise en route de la thérapeutique insulinique la lactatémie s'élève jusqu'à 5 mEq/l dans une observation.

Dans le dernier cas bien que la lactacidémie soit de 9 mEq/l, l'évolution est favorable avec un retour des chiffres à la normale ; on peut considérer qu'il s'agit d'un véritable coma lactique sur lequel s'est surajouté une acidocétose, ou bien, une acidocétose compliquée d'un coma lactique.

V - ACCIDENTS NEUROLOGIQUES

Le cerveau nous parait être un terrain privilégié pour l'étude de la formation d'acide lactique de façon pathologique. En effet, le tissu cérébral est constitué de deux types de cellules :

- les neurones, cellules de type "B" riches en mitochondries où prédominent les métabolismes oxydatifs avec production d'ATP.

- les cellules gliales, cellules de type "A" n'ayant qu'un rôle de protection et de nourriture des neurones. Elles ont un métabolisme glycolytique et une voie des pentoses très développée.

Les premières consomment, les secondes produisent.

1° - L'OEDEME CEREBRAL

C'est l'hyperhydratation des cellules gliales. Ce gonflement des astrocytes est dû à la formation d'acide lactique :

- par les neurones anoxiques
- par l'hyperventilation qui ralentit la carboxylation du pyruvate
- l'agression douloureuse qui libère des amines cérébrales.

Car :

L'augmentation de production de $NADH_2$ bloque la transformation de glycéradéhyde en pyruvate et enfin toute la glycolyse. Manquant d'énergie, l'astrocyte devient incapable d'entretenir sa pompe à sodium et s'hyperhydrate. (55)

Ainsi, il semble que la présence en quantité élevée d'acide lactique dans le liquide céphalorachidien soit le témoin de l'oedème cérébral. Son intensité est directement proportionnelle à la quantité de lactate. Le dosage de l'acide lactique dans le L. C. R. est donc une bonne méthode pour apprécier la souffrance neuronale.

A l'appui de cette affirmation nous reproduisons ci-dessous, quatre observations provenant du service de réanimation neurochirurgicale de l'hôpital Henri-Mondor de Créteil.

2° - A PROPOS DE QUATRE OBSERVATIONS

Observation n° 1

- Femme de 36 ans.
  Syndrome méningé sans germes dans le LCR
  Conscience : Coma stade 4
  Evolution fatale.

  Résultats des examens de laboratoire :

	Sang	LCR
Na (mEq/l)	120	154
K (mEq/l)	5	1,5
LDH (U.I.)	240	160
Lactates (mEq/l)	3,10	3,62
Pyruvates (mEq/l)	0,19	0,25
Glycuronidases (U/100ml)	430	200

Observation n° 2

- Homme de 46 ans.
  Abcès du cerveau consécutif à une otite purulente.

Opéré en urgence par suite de l'apparition d'un déficit gauche et d'une paralysie faciale. En fin d'intervention oedème brutal et irreversible. Coma dépassé.

Résultats de laboratoire :

	Sang	LCR
RA	24	18
Na	129	132
K	5,9	2,3
LDH	1 540	3 740
Lactates	1,9	10,5
Glycuronidases	2 330	0

Observation n° 3

- Homme de 43 ans.

Hématome sous dural aigu plus contusion cérébrale.

Coma dépassé.

Résultats de laboratoire :

	Sang	LCR
RA	21	16
Na	124	130
K	5,3	3,5
LDH	250	410
Lactates	2,30	6,24
Pyruvates	0,11	0,18
Glycuronidases	665	500

Observation n° 4

- Homme de 74 ans.
  Coma post arrêt cardiaque. Pose d'un pace maker sentinelle pour bloc de conduction.
  Coma stade 2 (réaction coordonnées aux stimuli nociceptifs)

  Résultats de laboratoire :

	Sang	LCR
RA	35	
Na	135	137
K	4,6	2,3
LDH	37,5	35
Lactates	3,20	4,50
Pyruvates	0,07 6	0,18
Glycuronidases	0	0

CONCLUSION

Rappelons d'abord que la lactacidorachie est supérieure à celle du sang artériel ; on considère comme valeur normale 2,50 mEq/l. D'autre part la glycuronidase est un enzyme uniquement intra cellulaire dont on ne retrouve pas la trace normalement dans le LCR, sauf chez certains traumatisés du crâne et ceci est considéré comme du plus mauvais pronostic.

Dans les observations n° 2 et n° 3 les taux d'acide lactique dans le LCR sont très élevés en rapport avec un oedème glial important.

Le dosage simultané de la lactacidorachie et de glycuronidases dans le LCR permettent d'apprécier le gonflement glial et la souffrance neuronale.

D I S C U S S I O N

On peut tenter d'expliquer la production d'acide lactique dans les différentes pathologies que nous venons d'exposer par plusieurs mécanismes. Dans les insuffisances ventilatoire et circulatoire, la production d'acide lactique peut s'expliquer par un déficit en apport d'oxygène aux cellules. Dans les insuffisances rénales, c'est surtout le retentissement sur l'équilibre acidobasique (rétention d'ions acides) qui est responsable de la production de lactate. Dans les acidocétoses et les accidents neurologiques de types traumatiques, l'effondrement de la PCO_2 artérielle et du liquide céphalo rachidien entraine la production de lactate (52).

Ces mécanismes entretiennent-ils des rapports étroits, cela reste à démontrer.

C O N C L U S I O N

Nous avons sélectionné 45 malades de réanimation en retenant comme critère essentiel l'absence d'une pathologie associée.

Nous avons pratiqué des dosages de la lactémie dans les groupes variés d'affection de 2 à 25 malades.

Nous avons constaté :

1° - Les taux les plus élevés sont atteint dans les affections se révélant brutalement (hémorragies et infarctus, les traumatismes crâniens). Nous rejoignons là les résultats d'enquêtes antérieures : (51) (11) (22) (38) (48).

2° - Dans les bronchopneumopathies chroniques décompensées, les taux ne sont pas très élevés, ceci est en accord avec la littérature (40) (42).

3° - Dans les accidents neurologiques on constate l'indépendance entre le taux d'acide lactique dans le sang et le liquide céphalorachidien même pour des valeurs élevées comme l'ont montré Plum et Posner (54).

B I B L I O G R A P H I E

1 - AGOSTINI A.

Acid-base disturbances in pulmonary edema.
Arch.Intern.Med. : 1967, 120, 307-310.

2 - ANTHONISEN N.A. et SMITH H.J.

Respiratory acidosis as a consequence of pulmonary edema.
Ann.Intern.Med. : 1965, 62, 991-999.

3 - APSTEIN C.S., PUCHNER E., BRACHFELD N.

Improuved automated lactate determination.
Anal.Bioch. : 1970, 38, 20-34.

4 - ASSAN R., SOUCHAL B., AUBERT Ph., TCHOBROUKTSKY G., DEROT M.

Comas métaboliques non acidocétosiques chez les diabétiques.
Presse méd. : 1969, 77, 787.

5 - AUZEPY Ph., MASLIAH-PLANCHON B., BAULON A., LEMONNIER A., DEPARIS M.

Acidose lactique. Importance pronostique du diagnostic précoce.
Ann.Med.Int. : 1971, 1, 122, 13-21.

6 - AVERY W.C., SAMET Ph., SACKNER M.A.

The acidosis of pulmonary edema.
Amer.J.Med. : 1970, 48, 320-324.

7 - AZERAD E., LUBETZKI J., DUPREY J., FRIEDLER D.
L'acidose lactique chez les diabétiques. A propos de sept observations.
Presse med. : 1969, 77, 47, 1705.

8 - BARKER et SUMMERSON W.H.
The colorimetric determination of lactic acid in biological material.
J.Bio.Chem. : 1941, 138, 535-554.

9 - BERGMAYER H.U.
Methode of enzymatic analysis.
Acad.Press : 1963, 736, London and New-York.

10 - BERTRAND C.M.
Hyperlactatémies d'expression pathologique au cours des traitements par la phenformine.
Arch.Med. de Norm. : 1970, 2, 101-109.

11 - BERESFORD H.R., POSNER J.B., PLUM F.
Changes in brain lactate during induced cerebral seizures.
Arch.Neuro. : Vol. 20, 1969, 3, 243-248.

12 - BRIN M., DUNLOP R.H.
Chemistry and metabolism of L and D lactic acids.
Ann.N.Y. Acad.Sc. : 1965, 119, 1 vol.

13 - BLAYO M.C., LACHIA L., CLAVIER F.
Méthodes de mesures des acides lactique et pyruvique - L'année en réanimation médicale 1971, Flammarion Edit. Paris.

14 - BRODER G., WEIL M.H.
Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients.
Science, 1964, 143, 1457-1459.

15 - CAIN S.M.

Appeanrance of excess lactate in anesthtized dogs during anemic and hypoxic hypoxia.
Amer.J.Physiol. : 1965, 209, 3 604-610.

16 - de COSTER A., MESSIN R., FRANCKSON J.R.M.

Répartition de l'acide lactique entre plama et globules rouges chez l'homme. Comparaison des résultats fournis par différentes méthodes de dosage.
Arch.Int.Physiol. 1965, 73, 251.

17 - CAUTHEN J.C., NELSON S.R., HUSTEAD R.F., SAYLOR C.R., OVERMAN J.W.

Spinal fluid pyruvate and lactate levels. Relationship to blood gases in goats.
Arch. Neurol. : Vol. 22, May 1970.

18 - CORNU P.

Place de la biologie dans les insuffisances rénales aiguës.
APDILA. 1972, XII^{e} dimanches biologiques de Lariboisière.

19 - CASTAN P.

Les fonctions métaboliques de l'astroglie cérébrale.
J. Neurol. Sci., 1968, 6, 237.

20 - DREUX C.

Aspects biochimiques de la réanimation.
APDILA. 1972 - XII^{e} dimanches biologiques de Lariboisière.

21 - DUWOOS H., BERTRAND C.M., HUSSON A., CRAMER J., TAYOT J.

Hyperlactatémie reversible induite par la phenformine avec asthénie musculaire et signes cardio-respiratoires.

Presse med., 1, 1970, 23-26.

22 - ESPAGNO J., ARBUS L., LAZORTHES Y., ESPAGNO M.Th., TREMOULET M.

Perturbations hémodynamiques et métaboliques cérébrales au cours des comas prolongés post-traumatiques. Communication présentée à la société de Neuro-chirurgie de langue française, Paris, 30 novembre 1970.

23 - FALCONE A.B., MAO R.L., SHRAGO E.

A study of the action of hypoglycemia producting biguanide and sulfonylurea compounds on oxydative phosphorylation.

J. Biol. Chem. 1962, 237, 904-909.

24 - GRIVAUX M., SOULIE J., DIALLO A., COSSON G., CHICANDARD J.F.

L'acidose lactique en réanimation.

Ann. Med. Int. 1971, 1, 122, 105-112.

25 - EICHENNOL Z.A., MULHAUSEN R.D., ANDERSON W.E., MAC DONALD F.M.

Primary hypocapnia : a cause of metabolic acidosis.

J. Appl. Physiol. 1962, 17, 283-285.

26 - GRANHOLM L., KAASIK A.E., NILSSON L., SIESJÖ B.K.

The lactate/pyruvate ratios of cerebrospinal fluid of rats and cats related to the lactate/

pyruvate, the ATP/ADP, and the phosphocreatine/ creatine ratios of brain tissue.
Acta Physiol. scand. 1968, 74, 398-409.

27 - HUCKABEE W.E.
Control of concentration gradients of pyruvate and lactate across cell membranes in blood.
J. Appl. Physiol. 1956, 9, 163-170.

28 - HUCKABEE W.E.
Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism.
J. Clin. Invest. 1958, 37, 244-254.

29 - HUCKABEE W.E.
Lactic acidoses.
Amer. J. Cardiol. 1963, 12, 633.

30 - HOCHELL N.J., WEINHOUSE S.
Automated lactic acid determination in serum and tissue extracts.
Anal. Biochem., 10, 2, 1965, 304-317.

31 - HESS B.
Uber eine Kinetische Bestimmung der L (+) Milchsäure im menschlichen Serum und anderen biologischen Flüssigktein.
Biochem. Z., 328, 110, 1956.

32 - JANGAARD N.O., PEREIRA J.N., PINSON R.
Metabolic effects of the biguanidesand possible mechanism of action.
Diabetes 1968, 17, 96

33 - KRUGER F.A., SKILLMAN T.G., HAMWI G.J., GRUBBS R.C., DANFORTH N.
The mechanism of hypoglycemic guanidine derivatives. Diabetes, 1960, 9, 170-171.

34 - LABORIT H.
Neurophysiologie, aspects métaboliques et pharmacologiques.
1969, Masson & Cie. Edit., Paris.

35 - LABORIT H.
Structures métaboliques. Activités fonctionnelles et pharmacologie.
Agressologie, 3, 3, 407-420, 1962.

36 - LABORIT H.
Régulations métaboliques et tissu conjonctif.
Agressologie, 5, 5, 425-447, 1964.

37 - LABORIT H., BARON C., WEBER B.
Variations de la lactacidémie sous l'effet de l'hyperventilation avec ou sans hypercapnie.
Agressologie, 7, 4, 331-346, 1966.

38 - LABORIT H., WEBER B., BARON C.
Etude expérimentale des perturbations métaboliques du choc hémorragique irreversible et de leur correction thérapeutique.
Rôle de la carboxylation du pyruvate.
Agressologie, 7, 4, 395-425, 1966.

39 - LABADIE P.
Equilibre lactate-pyruvate.
Notion d' "Excess lactate".
Revue du prat., 1972, 8, 1393-1407.

40 - LISSAC J., AMSTUTZ Ph.
L'acidose lactique. In Problèmes actuels de réanimation.
1966, Arnette Edit., Paris.

41 - LEXOW P.
Diabetic coma without ketosis.
Acta Med. Scand., 1959, 163, 115.

42 - LISSAC J., LABROUSSE J., GUIZE L., GARREC L., BREDON M..
Hyperlactatémie et insuffisance respiratoire aiguë. In l'année en réanimation médicale, 1971, Flammarion Edit. Paris.

43 - MASLIAH R.
Acidose lactique et hyperlactacidémie.
Thèse méd., Paris, 1970.

44 - MINAIRE Y., FOUCHERAND F., STUDIEVIC C.
Adaptation du dosage de l'acide lactique par voie enzymatique à l'autoanalyser.
Symposium Technicon 1965.

45 - MINAIRE Y., STUDIEVIC C., FOUCHERAND F.
Dosage automatique de l'acide lactique. Possibilités d'utilisation en continu.
Path. Biol., 1965, Vol. 13, 23-24, 1170-1173.

46 - MIROUZE J., MION Ch., JULLIEN Ch., BERAUD J.J.
Acidose lactique chez les diabétiques traités par la phenformine.
Le diabète, Tome 20, 1, 1972, 33-37.

47 - MEYER F., IPAKTCHI M., CLAUSER H.
Données nouvelles sur le mécanisme d'action des biguanides hypoglycémiants. Journ. Ann. Diabétol. Hôtel-Dieu, Paris 1967, 1 vol., Flammarion Edit., p. 341-347.

48 - OLIVA P.B.
Lactic acidosis. Amer. J. Med., 1970, 48, 209-225.

49 - PERRET Cl.
Les hyperlactatémies, in Réanimation et Médecine d'urgence.
Expansion Sc. Fr., Edit., Paris, 1969, 69-75.

50 - PERRET Cl.
L'acidose lactique, in Actualités de physiologie pathologique.
Masson et Cie. Edit., Paris 1970, 54-86.

51 - PERRET Cl., ENRICO J.F., POLI S.
Hyperlactatémie et insuffisance circulatoire aiguë, in l'année en réanimation médicale, 1971, Flammarion Edit. Paris.

52 - PERRET Cl.
Insuffisance respiratoire et anoxie cellulaire.
Helvet. Med. Acta, 1969, Suppl. 49, 55-60.

53 - PLUM F., POSNER J.B.
Blood and cerebrospinal fluid lactate during hyperventilation.
1967, Amer. J. physiol., 212, 864-870.

54 - POSNER J.B., PLUM F.
Independence of blood and cerebrospinal fluid lactate.
Arch. Neurol., Vol. 16, May 1967.

55 - POLONOWSKI M.
Biochimie médicale. Vol. 2, p. 51-69, 1965,
Masson et Cie. Edit., Paris.

56 - PRESSMAN S.C.
The effects of guanidine and alkyl guanidines on the energy transfer reactions of mitochondria.
J. Biol. Chem., 1963, 238, 401-409.

57 - RAGGUENEAU J.L.
Acidose lactique et cerveau, in Aspects récents de la biologie de la réanimation.
XII dimanches biologiques de Lariboisière 1972.
APDILA édit. PARIS

58 - POYART C.F., BURSAUX C.D., FREMINET A.
Signification biochimique de l'acide lactique.
In L'année en réanimation médicale, 1971,
Flammarion Edit., Paris.

59 - PERETZ D.I., SCOTT H.M., DUFF J., SOSSETOR J.B., Mc LEAN L.D., Mc GREGOR M.
The significance of lactacidemia in the shock syndrome.
Ann.New-York Acad.Sc., 1965, 119, 1133-1141.

60 - SHAFFER G.
Site-specific uncoupling and inhibition of energy transfer by biguanides.
Biochim.Biophysic. Acta, 1964, 93, 279-283.

61 - STEINER D.F., WILLIAMS R.H.
Respiratory inhibition and hypoglycemia by biguanide and decamethylenebiguanide (DBI).
Biochem. Biophys. Acta, 1958, 30, 225.

62 - TRANQUADA R.E., GRANT W.J., PETERSON C.R.
Lactic acidosis - Arch. Intern. Med. 1966, 117, 192-202.

63 - WALKER R.S., LINTON A.L.
Phenylethylbiguanide : dangerous side effect.
Brit. Med. J., 1959, 2, 1005-1006.

Vu, le Président de Thèse

Mr. le Professeur LAMOTTE

Vu, le Doyen de la faculté
LARIBOISIERE- SAINT -LOUIS

Mr. le Professeur FOURNIER

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET